

Föga klinisk nytta med ASAT-analys i dagens sjukvård

Beskrivning av fall där makro-ASAT gav patologiskt stegrade ASAT-nivåer

■ Aspartataminotransferas (ASAT, EC 2.6.1.1) finns i de flesta vävnader i kroppen. Störst ASAT-aktivitet finns i hjärta, lever och skelettmuskulatur, medan den högsta alaninaminotransferasaktiviteten (ALAT, EC 2.6.1.2) finns i levern. Mängden enzymer som kommer ut i blodet är beroende av omfattningen av en vävnadsskada. Normalt är halveringstiden för ASAT ca 12 timmar och för ALAT ca 36 timmar [1]. Finns det antikroppar i blodbanan mot enzymet binder sig dessa till enzymet och bildar immunkomplex, vilka har en längre halveringstid än enzymet [2-5]. En förlängd halveringstid medför att blodkoncentrationen ökar även i avsaknad av vävnadsskada.

De flesta svenska läkare har sannolikt hört talas om makroamylasemi, som ger upphov till stegrade blodnivåer av amylas. Vad som kanske är mindre känt är att det finns makroformer av de flesta enzymer i kroppen [6, 7] även om de inte är så vanliga som för amylas. ASAT är en av våra vanligaste laboratorieanalyser. Den ingår ofta i rutindiagnostiken, vilket medför att man ibland kan hitta oväntat höga nivåer. Finns det patologiska laboratorieprov kan resultera i kostsamma och för patienten besvärliga utredningar, speciellt om det inte finns någon underliggande sjukdom. Det är därför viktigt att vara medveten om förekomsten av makroformer av ASAT. De stegrade nivåerna kan bestå under månader eller år. Det finns också rapporter att barn kan ha makro-ASAT [8].

Fallbeskrivning

37-årig kvinna, som tidigare varit väsentligen frisk, sökte läkare i maj 2001 på grund av arbetsrelaterad stressreaktion och utbrändhet. Utredningen visade att hon hade låga järndepåer med Hb 120 g/l, EPK $3,8 \times 10^{12}/l$, EVF 34 procent och ferritin 18 µkatal/l. Övriga prov (MCV, MCH, MCHC, LPK, TPK, kalcium, albumin, kreatinin, bilirubin, ALAT, ALP, γ-GT, glukos och TSH) var samtliga normala. Proven normaliserades efter järnbehandling med tablett Duroferon 1 × 1 i tre månader. I samband med utredningen upptäcktes ASAT på 11,9–15,4 µkatal/l. Vid uppföljningen av ASAT-värdena i början av 2002 togs ytterligare två prov med en månads mellanrum. ASAT var då 15,2 respektive 14,3 µkatal/l. Övriga leverprov (bilirubin, konjugerat bilirubin, ALAT, alkaliska

SAMMANFATTAT

Vi beskriver en patient med stegrade aspartataminotransferas(ASAT)-nivåer på grund av makro-ASAT.

ASAT kan förekomma som makroenzym i likhet med amylas (makroamylasemi). Makroenzymer har en förlängd halveringstid, vilket medför ökade plasmakoncentrationer av enzymet även då det inte föreligger någon vävnadsskada.

De flesta individer med makroenzymer som beskrivs i litteraturen är för övrigt helt friska.

Det är viktigt att vara medveten om förekomsten av makroformer av olika enzymer för att undvika onödiga ingrepp och utredningar.

fosfataser, LD, γ-GT) var inom respektive referensintervall. Hepatitserologi var också negativ. Patienten hade normal blodbild inklusive MCV, MCH och MCHC och normala nivåer av LD och kreatininkinas, vilket talar emot hemolys eller muskelskada som orsak till ASAT-stegringen. Patienten har inte heller haft några symtom från muskler, som t ex smärta eller svaghet. Patienter har vid kontroller haft normala plasmanivåer av albumin, alfa-1-antitrypsin, orosomukoid, haptoglobin, fibrinogen, IgG, IgA, IgM, kalium, kreatinin, kalcium, triglycerider, kolesterol, HDL- och LDL-kolesterol. Patienten mår nu bra och har åter börjat arbeta.

Analys

ASAT analyserades på en Hitachi 717 (Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). För desorption av immunkomplex användes reagenskit till Paragon CZE 2000 (Beckman Coulter Inc, Brea, CA, USA) som används för selektiv desorption av lätta och tunga kedjor. Desorption med antikroppar mot lambdakedjor, IgG och i viss mån IgA, medförde en minskad aktivitet i förhållande till övriga fraktioner, vilket tyder på att det

var främst IgG-lambda- och IgA-lambdaantikroppar som ingick i komplexen med ASAT.

Diskussion

Falskt patologiska laboratorieresultat är i regel svåra att utreda, då det inte finns någon koppling till något specifikt symptom. Risken är att ett sådant resultat ger upphov till mycket omfattande utredningar, speciellt om det rör sig om prov som är associerade med skador på flera olika organ. Några exempel på sådana markörer är CRP, LD och ASAT. Utan lokalsymtom kan stegringar av dessa markörer bero på skador på i stort sett samtliga organ i kroppen. Aspartataminotransferas (ASAT) beställs ofta tillsammans med alaninaminotransferas (ALAT) som screening för leverskada eller andra vävnadsskador. Genom att analysen används ofta får man ibland analysresultat som visar höga nivåer utan andra tecken på vävnadsskada.

Förhöjda nivåer av ASAT kan orsakas av makroenzymmer. Mest känt är makroamylasemi, men även ASAT kan bilda högmolekylära komplex [7] med antikroppar eller lipider. Makro-ASAT kan diagnostiseras med hjälp av elektrofores, gelfiltrering eller immunblotting. Vi känner dock inte till något laboratorium i Sverige som utför analysen. Dessa analyser är också tidskrävande och omständliga att utföra. Vi valde därför att använda oss av det reagenskit som normalt används för att selektivt desorbera bort M-komponenter för klassificering av M-komponenter med hjälp av kapillärelektrofores. Patienten i detta arbete har haft ett isolerat stegrad ASAT-värde under flera månaders tid. Hon mår bra och har inga andra laboratorieresultat som tyder på vävnadsskada. I likhet med ASAT stiger LD vid skador på många olika organ i kroppen. Det normala LD-värdet talar emot att ASAT-stegringen skulle bero på skador på bl a lever, lunga, njure, hjärta, vita blodkroppar och erythrocyter. Stegringen bedöms i stället bero på makro-ASAT.

Den största studien av makro-ASAT är från Japan [2]. Man undersökte 760 prov från 260 patienter med höga nivåer av ASAT och med en hög ASAT/ALAT-kvot. Dessa prov selekterades från en total volym på ca 26 000 patienter. Av de 260 utvalda patienterna hade 34 patienter makro-ASAT. Det skulle innebära en prevalens på drygt en promille. Patienterna med makro-ASAT i den studien hade ofta tumörer eller kronisk leversjukdom. I en annan studie rapporterar man om en patient med ulcerös kolit och makro-ASAT [9]. I andra studier har det varit friska individer som haft makro-ASAT. Vid en genomgång av litteraturen förefaller det inte gå att säga säkert att makro-ASAT är kopplat till någon specifik sjukdom. Sannolikt beror skillnaderna i stället på hur man valt ut sina prov och hur ASAT-analysen används kliniskt i olika länder.

Om användningen av ASAT minskade skulle även antalet falskt positiva resultat på grund av makro-ASAT minska. Den kliniska nyttan av ASAT är liten i dagens sjukvård [10]. Det borde därför vara möjligt att kraftigt minska användningen av ASAT i Sverige [11, 12]. Universitetssjukhuset i Odense har i stort sett upphört med ASAT-analyser med undantag för läkemedelsstudier, där FDA kräver det. Efter en fortbildningskurs inom primärvården, landstinget Uppsala län, minskade användningen med ca 75 procent [11]. Det finns också sjukhuskliniker som mycket kraftigt minskat användningen av ASAT [12]. Strävan bör vara att kraftigt minska användningen av ASAT i rutinsjukvården i Sverige.

Sammanfattning

Man bör beakta möjligheten av makro-ASAT när man finner oväntade isolerade stegringar av ASAT utan kliniska tecken

till lever- eller annan vävnadsskada. Förekomsten av makro-ASAT är ytterligare ett argument för att minska ASAT-analysandet i Sverige.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Carlson J. Lever. I: Ganrot PO, Grubb A, Stenflo J, red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 7:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 1997. p. 490-506.
2. Moriyama T, Nobuoka M, Makino M. Incidence and properties of aspartate aminotransferase-immunoglobulin complexes in patients with a high serum aspartate to alanine aminotransferase ratio. Clin Chim Acta 1990;190:47-56.
3. Weidner N, Lott JA, Yale VD, Wahl RL, Little RA. Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase. Clin Chem 1983;29:382-4.
4. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG, et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. Mayo Clin Proc 1987;62:681-7.
5. Matama S, Ito H, Tanabe S, Shibuya A, Shibata H, Saigenji K, et al. Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase. Intern Med 1993;32:156-9.
6. Kiechle FL, Quattrocchi-Longue TM, Brinton DA, Gordon SC, Sykes E, Elkhaila MY. Autoantibodies to specific enzymes: a review. Ann Clin Lab Sci 1996;26:195-207.
7. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. Mayo Clin Proc 1993;68:349-54.
8. Vajro P, Lofrano MM, Fontanella A, Fortunato G. Immunoglobulin complexed AST (»macro-AST«) in an asymptomatic child with persistent hypertransaminasemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15:458-60.
9. Tajiri H, Nakano T, Kozaiwa K, Harada T, Okada S, Fushimi R, et al. Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase with a possible association with ulcerative colitis and its activity. J Clin Lab Immunol 1992;38:41-9.
10. Larsson A, Tryding N. Är det dags att pensionera ASAT-analyserna? Läkartidningen 2000;97:1460.
11. Blom S, Larsson A, Wernroth ML, Hultén G, Tryding N. Laboratorieanalyser i primärvården: Fortbildning ökade kvaliteten och minskade kostnaderna. Läkartidningen 1999;96:358-62.
12. Larsson A, Palmér M, Hultén G, Tryding N. Stora variationer i sjukhusens användning av laboratorieanalyser. Information och utbildning för ökad kostnadseffektivitet. Läkartidningen 2000;97:4300-10.

SUMMARY

Modest clinical utility of AST-analysis in today's health care. Case report of macro-AST giving rise to pathological AST-levels

Anders Larsson, Bengt Karlsson

Läkartidningen 2002; 99:3695-6

Aspartate aminotransferase (AST) may occur as a macroenzyme after forming a complex with immunoglobulins. The complex results in decreased plasma clearance and thus elevated AST levels. So far, macro-AST has only been described in a few patients. Here, we report a case of macro-AST in a healthy female. Clinicians should be aware of this phenomenon so that patients are not subjected to unnecessary investigations.

Correspondence: Anders Larsson, Dept of Clinical Chemistry, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (anders.larsson@clm.uas.lul.se)